

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 01-213279

(43)Date of publication of application : 28.08.1989

(51)Int.Cl.

C07D401/04  
A61K 31/445  
C07D211/26  
C07D211/72  
C07D401/14  
C07D401/14

(21)Application number : 63-332753

(71)Applicant : BOC GROUP INC:THE

(22)Date of filing : 28.12.1988

(72)Inventor : KUDZMA LINAS V  
SPENCER H KENNETH

(30)Priority

Priority number : 87 139895 Priority date : 31.12.1987 Priority country : US

## (54) 4-HETEROHEXACYCLIC-4-(N-(PHENYL)AMIDO) PIPERIDINE DERIVATIVE, PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND METHOD EMPLOYING SUCH COMPOUND

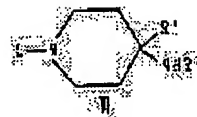
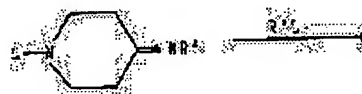
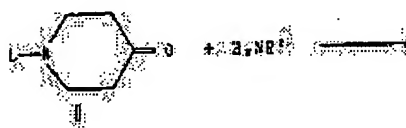
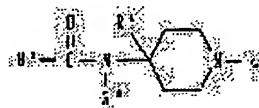
## (57)Abstract:

NEW MATERIAL: A compd. of formula I [wherein R<sup>1</sup> is pyridyl; R<sup>2</sup> is phenyl optionally substd. with halogen; R<sup>3</sup> is lower alkyl; L is (4,5-dihydro-5-oxy-1H-tetrazolyl)lower alkyl which may be substd. with phenyl-lower alkyl, pyrazolyl-lower alkyl or lower alkyl at 4-position], its optically active isomer and/or its acid addition salt.

EXAMPLE: 1-(2-Phenylethyl)-4-(2-pyridyl)-4-(N-phenyl-propionamido) piperidine.

USE: It is useful as a drug having sedative and anesthetic properties. Particularly, it can be used for a patient having coronaritis.

PROCESS: A compd. of formula III is obtained from a piperidone deriv. of formula II as a starting material according to the reaction equation. The compd. of formula III is allowed to react with an acid halide of the formula R<sup>3</sup>(COCl) or an acid anhydride of the formula, (R<sup>3</sup>CO)<sub>2</sub>O to obtain a compd. of formula I.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

## ⑫ 公開特許公報(A) 平1-213279

⑬ Int. Cl.<sup>4</sup>C 07 D 401/04  
A 61 K 31/445  
C 07 D 211/26  
211/72  
401/14

識別記号

2 1 1  
A A H

庁内整理番号

6761-4C

7242-4C

7242-4C

6761-4C

6761-4C

⑭ 公開 平成1年(1989)8月28日

審査請求 未請求 請求項の数 18 (全10頁)

⑮ 発明の名称 4-6員複素環-4-(N-(フェニル)アミド)ピペリジン誘導  
体並びにこのような化合物を用いる製薬組成物及び方法

⑯ 特 願 昭63-332753

⑰ 出 願 昭63(1988)12月28日

優先権主張 ⑱ 1987年12月31日 ⑲ 米国(US) ⑳ 139895

㉑ 発 明 者 リナス ヴィ クズマ アメリカ合衆国 ニュージャージー州 07922 ノース  
バーゲン ブールヴァード イースト 7435  
㉒ 発 明 者 エイチ ケニス スペ アメリカ合衆国 ニュージャージー州 07928 チャータ  
ンサー ム ヒルトツプ テラス 35  
㉓ 出 願 人 ビーオーシー インコ アメリカ合衆国 ニュージャージー州 07645 モントベ  
ーボレーテッド イル チェスナツト リッヂ ロード 85番  
㉔ 代 理 人 弁理士 中 村 稔 外 8 名

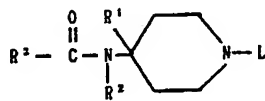
明細書の浄書(内容に変更なし)

明 細 書

1. 発明の名称 4-6員複素環-4-(N-(フェニル)アミド)ピペリジン誘導体並びにこのような化合物を用いる製薬組成物及び方法

2. 特許請求の範囲

(1) 式



(式中、R<sup>1</sup>はピリジルであり、R<sup>2</sup>は置換もしくは無置換フェニルであり置換基はハロゲン原子であり、R<sup>2</sup>は低級アルキルであり、且つLはフェニル低級アルキル、ビラゾリル低級アルキル、または4-位で低級アルキルで置換されてもよい(4,5-ジヒドロ-5-オキシ-1H-テトラゾリル)低級アルキルである)の化合物、その光学活性異性体、及び/またはそれらの製薬的に許容し得る酸付加塩。

(2) R<sup>1</sup>が2-ピリジルである請求項2記載の化合物。

(3) 1-(2-フェニルエチル)-4-(2-ピリジル)-4-(N-フェニルプロピオンアミド)ピペリジンまたはその塩を含む請求項2記載の化合物。

(4) 1-(2-フェニルエチル)-4-(2-ピリジル)-4-(N-(2-フルオロフェニル)プロピオンアミド)ピペリジンまたはその塩を含む請求項2記載の化合物。

(5) 1-(2-(4-エチル-4,5-ジヒドロ-5-オキシ-1H-テトラゾール-1-イル)エチル)-4-(2-ピリジル)-4-(N-フェニルプロピオンアミド)ピペリジンまたはその塩を含む請求項2記載の化合物。

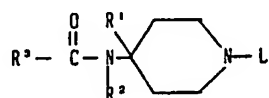
(6) 1-(2-(4-エチル-4,5-ジヒドロ-5-オキシ-1H-テトラゾール-1-イル)エチル)-4-(2-ピリジル)-4-(N-(2-フルオロフェニル)プロピオンアミド)ピペリジンまたはその塩を含む請求項2記載の

化合物。

(7) 1 - (2 - (1H-ピラゾール-1-イル)エチル) - 4 - (2-ピリジル) - 4 - (N-(2-フルオロフェニル)プロピオンアミド) ピペリジンまたはその塩を含む請求項2記載の化合物。

(8) 1 - (2 - (1H-ピラゾール-1-イル)エチル) - 4 - (2-ピリジル) - 4 - (N-フェニル-プロピオンアミド) ピペリジンまたはその塩を含む請求項2記載の化合物。

(9) 無毒性の製薬的に許容し得る担体及び式



(式中、R¹はピリジルであり、R²は置換もしくは無置換フェニルであり置換基はハロゲン原子であり、R³は低級アルキルであり、且つLはフェニル低級アルキル、ピラゾリル低級アルキル、または4-位で低級アルキルで置換されてもよ

い(4, 5-ジ-ヒドロ-5-オキシ-1H-テトラゾリル)低級アルキルである)の化合物、その光学活性異性体、及び/またはそれらの製薬的に許容し得る酸付加塩の治療に有効な量を含むことを特徴とする、麻酔性、拮抗性、及び/または鎮痛性の組成物。

00 R¹が2-ピリジルである請求項9記載の組成物。

01 1 - (2-フェニルエチル) - 4 - (2-ピリジル) - 4 - (N-フェニル-プロピオンアミド) ピペリジンまたはその塩を含む請求項9記載の組成物。

02 1 - (2-フェニルエチル) - 4 - (2-ピリジル) - 4 - (N-(2-フルオロフェニル)プロピオンアミド) ピペリジンまたはその塩を含む請求項9記載の組成物。

03 1 - (2 - (4-エチル-4, 5-ジヒドロ-5-オキシ-1H-テトラゾール-1-イル)エチル) - 4 - (2-ピリジル) - 4 - (N-フェニルプロピオンアミド) ピペリジンまたは

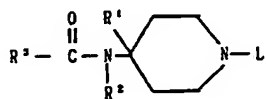
その塩を含む請求項9記載の組成物。

04 1 - (2 - (4-エチル-4, 5-ジヒドロ-5-オキシ-1H-テトラゾール-1-イル)エチル) - 4 - (2-ピリジル) - 4 - (N-(2-フルオロフェニル)プロピオンアミド) ピペリジンまたはその塩を含む請求項9記載の組成物。

05 1 - (2 - (1H-ピラゾール-1-イル)エチル) - 4 - (2-ピリジル) - 4 - (N-(2-フルオロフェニル)プロピオンアミド) ピペリジンまたはその塩を含む請求項9記載の組成物。

06 1 - (2 - (1H-ピラゾール-1-イル)エチル) - 4 - (2-ピリジル) - 4 - (N-フェニル-プロピオンアミド) ピペリジンまたはその塩を含む請求項9記載の組成物。

07 式



(式中、R¹はピリジルであり、R²は置換もしくは無置換フェニルであり置換基はハロゲン原子であり、R³は低級アルキルであり、且つLはフェニル低級アルキル、ピラゾリル低級アルキル、または4-位で低級アルキルで置換されてもよい(4, 5-ジ-ヒドロ-5-オキシ-1H-テトラゾリル)低級アルキルである)の化合物、その光学活性異性体、及び/またはそれらの製薬的に許容し得る酸付加塩の鎮痛有効量を哺乳類に投与することを中心とする、哺乳類に痛覚消失を与える方法。

08 R¹が2-ピリジルである請求項16記載の方法。

### 3. 発明の詳細な説明

(発明の産業上の利用分野)

本発明は 4-複素環-4-(N-(フェニル)アミド)ピペリジン誘導体及びこのような化合物を使用する方法及び組成物に関する。特に、この新規な類の化合物は、望ましい鎮痛性及び麻酔性をもつことがわかった。

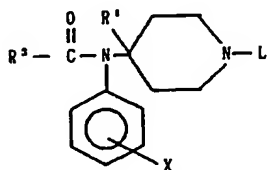
(従来の技術及び解決すべき課題)

幾つの特許が鎮痛活性を有する或種の N-フェニル-N-(4-ピペリジニル)アミドを開示している。例えば、幾つかこのような化合物が米国特許第 3,164,600 号及び同第 3,998,834 号に開示されている。米国特許第 3,164,600 号はピペリジン環の 4 位が低級アルキルで置換されている、このような化合物を開示している。

S. マッケルバイン (McElvain) らの論文 (JACS, 80 巻 (1958 年)) によれば、或種の置換ビペリジンの 4-位の変化は一般に一層少ないか、もしくは全くない鎮痛活性へと導く。例えばマッケルバインらは、メチルをブチルに変え

上記の式(1)に於いて、R<sup>1</sup>はビリジルであり、R<sup>2</sup>が置換もしくは無置換フェニルであり、置換基がハロゲン原子であり、R<sup>3</sup>が低級アルキルであり、しはフェニル低級アルキル、1位で低級アルキル基で置換されてもよい(4, 5-ジ-ヒドロ-5-オキシ-1H-テトラゾール-1-イル)低級アルキル及びピラゾリル低級アルキルを含む多種の基であってもよい。

本発明の範囲内にある好ましい類の化合物は、  
式



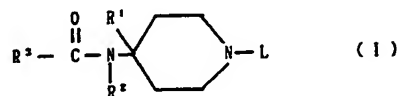
(式中、R<sup>1</sup>がビリジルであり、Xが水素またはフルオロ基であり、R<sup>2</sup>が1～4個の炭素原子の低級アルキルであり、Lがフェニル低級アルキル、ビラゾリル低級アルキルまたは4位で低級アルキル

ると痛覚脱失の程度に明白な効果がなく、4-フェニル置換基が著しい効果を生じないことを教示している。

(課題を解決するための手段)

本発明の化合物は効能のある鎮痛性及び麻酔性を有する。本発明の好ましい化合物は哺乳類に投与されると筋肉協調の早期回復を含む迅速な回復を可能にする。使用中の呼吸抑制はフェンタニル (fentanyl) の如き公知の静脈麻酔性に較べて比較的低い。また心拍数減少及び動脈圧減少も一層少ない。従って本発明の化合物は特に冠狀動脈炎 (coronary) の患者に一層安全である。

式

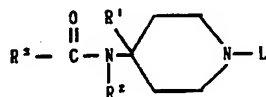


の化合物、その光学活性異性体、及び／またはそれらの製薬的に許容し得る酸付加塩が極めて望ましい作用薬の性質を与えることが見出された。

で置換された 4, 5-ジ-ヒドロ-5-オキソ-1H-テトラゾール-1-イルである)の化合物。その光学活性異性体及び／またはそれらの製薬的に許容し得る酸付加塩である。

上記の如く、本発明の化合物は、

式



(式中、R<sup>1</sup>はビリジルであり、R<sup>2</sup>は置換もしくは無置換フェニルであり、R<sup>3</sup>は低級アルキルであり、且つしはフェニル低級アルキル、ピラゾリル低級アルキル、及び4-位で低級アルキルで置換されてもよい(4, 5-ジ-ヒドロ-5-オキシ-1H-テトラゾリル)低級アルキルである)を有する。

上記の化合物は製薬的に許容し得る酸付加塩、光学活性異性体、及び／またはそれらのシス／トランス異性体の形態であってもよい。

好ましいR<sup>1</sup>基は2-ピリジルである。

好ましいR<sup>2</sup>基はフェニル及び2-フルオロフェニルである。

上記の式1中のR<sup>3</sup>基は低級アルキルである。好適なR<sup>3</sup>基の例はメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチルまたはヘキシルを含む。好ましいR<sup>3</sup>基はメチル及びエチルである。

好適なL基は2-フェニルエチル、1-フェニル-2-プロピル、及び2-フェニル-1-プロピル、2-(4-エチル-4,5-ジ-ヒドロ-5-オキソ-1H-テトラゾール-1-イル)エチル、及び2-(1H-ピラゾール-1-イル)エチルを含む。

低級アルキル基または低級アルコキシ基は、1~6個の炭素原子、好ましくは1~4個の炭素原子を含む分岐もしくは非分岐の基を意味する。

本発明の化合物は遊離塩基の形態または無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等もしくは酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、ヒドロキシ酢酸、メトキシ酢酸、安息香酸、クエ

ン酸、修酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、コハク酸、酒石酸等の酸の如き有機酸のような好適な酸による処理により治療的もしくは製薬的に許容し得る酸付加塩の形態で存在し得る。好ましい酸付加塩は塩化物及び修酸塩またはクエン酸塩である。これらの酸付加塩は常法により、例えば好適な酸による処理により調製し得る。

少くとも1個の不斉炭素原子を有する本発明の化合物は光学活性異性体の形態で存在し得る。例えば、Lが1-フェニル-2-プロピル基である化合物に於いて、ビペリジニル窒素に隣接する炭素は不斉炭素であり、それ故このような化合物は光学活性異性体(鏡像体)の形態で存在し得る。このような異性体は当業者に公知の技術によりラセミ混合物から単離し得る。

遊離塩基として調製される本発明の化合物は、製薬的に許容し得る担体と、組合されて製薬組成物を与えることができる。遊離塩基用の好適な担体はプロピレングリコール-アルコール水、等張

水、注射用殺菌水、USP、エマルフォー(enulphor、商品名)-アルコール-水、クレモフォー(cremophor)-EL(商品名)または当業者に公知のその他の担体を含む。

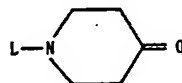
また製薬的に許容し得る酸付加塩として調製される本発明の化合物は、製薬的に許容し得る担体と組合わされて製薬組成物を与えることができる。酸付加塩用に好適な担体は等張水溶液または注射用殺菌水、USP、を単独で、またはエタノール、プロピレングリコール、または当業者に公知のその他の通常の可溶化剤と組合せて含んでもよい。勿論、担体は当業界で通常であるように製薬組成物に所望な投与様式に応じて変化する。好ましい担体は製剤に使用される個々の化合物の薬理学に応じて本発明の化合物の少くとも一種を0.0001 mg/mL ~ 0.5 mg/mL 含む等張水溶液である。

本発明の化合物は所望の治療効果を与えるのに有効な量で哺乳類、例えば動物または人間に投与し得る。上記の化合物は前記の担体中で静脈内投与、筋肉内投与、または皮下投与し得る。また、

これらの化合物は当業界で通常であるように投与様式に好適な製薬的に許容し得る担体と共に経口投与、舌下投与、直腸投与、または経皮投与し得る。

上記の如く、有効量の本発明の化合物が所望の治療効果を得るために使用される。上記の化合物の活性及び所望の治療効果の深部は変化する。化合物の使用投薬量も変化する。実際の投薬量は患者の体重または特別な患者の個人的特質の如く一般に認められる因子により決定される。かくして、特別な患者(男性)の単位投薬量は開業医が所望の効果を与えるように決定し得る程度(0.00005 mg/mL)に少なくともよい。

本発明の化合物は下記の公知のビペリドンを出発物質として調製し得る。

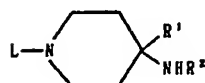
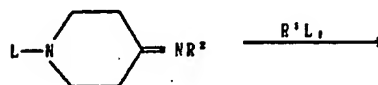
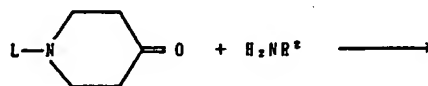


例えば、化合物1-フェニルエチル-4-ビペ

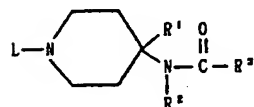
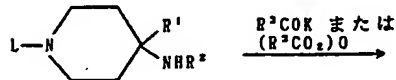
リドンはA. H. ベケット (Becket), A. F. キーセイ (Casey) 及び G. キーク (kirk), J. Med. Pharm. Chem. 1 巻, 37 頁 (1959 年) により発表された操作に従って調製し得る。化合物に 1-ベンジル-4-ピペリドンは C. R. ガネリン (Ganellin) 及び R. G. スピックヒ (Spickch), J. Med. Chem. 8 巻, 619 頁 (1965 年) または P. M. カラバテアス (Carabateas) 及び L. グランバッハ (Grumbach), J. Med. Pharm. Chem. 5 巻, 913 頁 (1962 年) により記載された操作により類似の方法で調製し得る。その他の L 基をもつ化合物は、米国特許第 4,584,303 号及び 1987 年 2 月 2 日に出版された米国特許出願第 009,857 号 (両者とも本明細書に参考例として含まれる) に開示されたように調製し得る。

本発明の方法の一例に於いて、L-ピペリドンはフェニルアミンと反応させることができ、生成シッフ塩基は更に例えば複素環リチウム剤と反応させて 4-複素環-アミノピペリジンを得るか、あるいは置換複素環アミンが使用される場合には

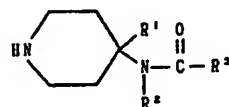
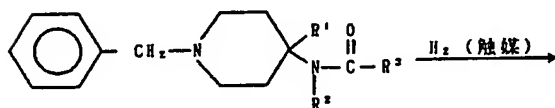
相当する置換複素環化合物を得ることができる。下記の反応式 (式中、R' は本発明に従って複素環基を改変する) は、このような方法を説明する。



後者の化合物は、下記のように適当な酸ハロゲン化物、例えば R<sup>3</sup> (COCl) または酸無水物 (R<sup>3</sup>CO)<sub>2</sub>O と反応させてアミノ複素環に適当な R<sup>3</sup>-CO-基を導入することができる。

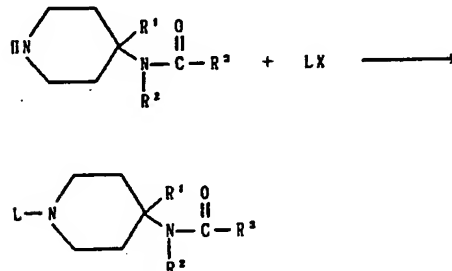


L は最初からフェニルメチルであってもよく、L が最終生成物に於いてフェニルメチルでない場合には本発明の化合物を調製する一つの操作はベンジル基をひき続いて分離しそれを所望の L 基で置換することである。例えば、本発明の化合物は、1-ベンジル-4-ピペリドンを出発物質とする場合には、以下の反応式により調製し得る。



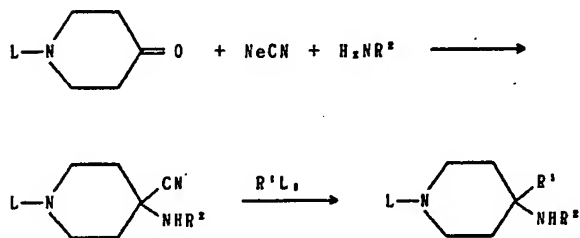
L 基を置換する別の方法は、α-クロロエチルクロロホルメートを用い続いてメタノリシスして脱ベンジル化することを伴う。

ついで、下記のように、適当な L 基が、後者の化合物を適当な反応性分子 L X (式中、X は例えば塩素、臭素またはヨウ素の如きハロゲンである) と反応させることにより導入し得る。



LXの反応は、アルカリ金属炭酸塩の如き適当な塩基の存在下で例えばN、N-ジメチルホルムアミド (DMF) またはアセトニトリルの如き不活性有機溶媒中で行ない得る。

また、本発明の化合物は、下記の反応式によりニトリル中間体を經由して調製し得る。

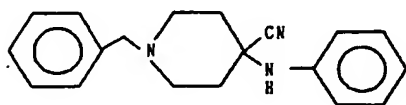


残りの工程は上記のように進行してもよい。

以下の実施例は説明の目的で示されるものであり本発明の化合物または組成物を限定するものではない。

#### 実施例 1

良く通風されたフード中で脱イオン水 680



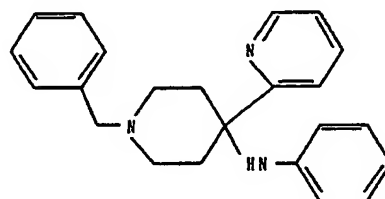
#### 実施例 2

2-ブロモピリジン (11.17 g, 70.6 ミリモル) を、アルゴン下で 150 ml の無水の 3:2 の THF/ヘキサン中のブチルリチウム (60.8 ミリモル) の冷 (-78℃) 溶液に滴下して添加した。この暗オレンジ色の溶液を -78℃ で 10 分間攪拌し続いて実施例 1 で調製されたニトリル (8.79 g, 30.16 ミリモル) を無水 THF 50 ml の溶液としてカニューレにより添加した。反応混合物は暗褐色に変わり -78℃ で 5 分間攪拌し続いて室温に温めた。反応混合物を、水/氷浴中で冷却しながら水 20 ml を徐々に滴下して添加することにより反応を停止させた。反応混合物を減圧で濃縮し残渣をトルエンで抽出した。トルエン層を分離し、乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) し濃縮して粗アミンを暗褐色の油として得た。油をフラ

ッシュクロマトグラフィーによりシリカゲル 60 (230~400 メッシュ) で精製し 1:1 の EtOAc/ヘキサンで溶出して純粋アミン 5.2 g (収率 50.2%) を得た。

1-ベンジル-4-(2-ピリジル)-4-(N-フェニル) ピペリジン

NMR: 8.56 (d, 1H), 7.90~6.20 (m, 13H), 4.20 (ブロード s, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.90 ~ 1.80 (m, 8H) 融点 107℃。



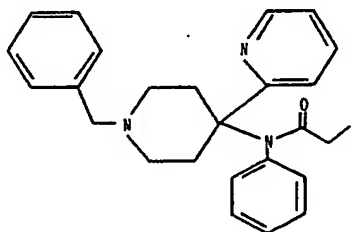
1-ベンジル-4-(2-ピリジル)-4-(N-フェニル) ピペリジン

NMR: 8.56 (d, 1H), 7.90~6.20 (m, 13H), 4.20 (ブロード s, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.90 ~ 1.80 (m, 8H) 融点 107℃。

#### 実施例 3

実施例 2 のアミン (4.5 g, 13.1 ミリモル) を無水プロピオン酸 50 ml に溶解し、18 時間加熱し還流させた。ついで反応を室温に冷却し無

水プロピオン酸を減圧で除去した。残渣を150 mlのトルエン中に取り200 mlの10% NaOH水溶液と共に1時間攪拌した。有機層を分離しNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し濃縮して黒色の油を得た。この粗油をフラッシュクロマトグラフィーによりシリカゲル60(230~400メッシュ)で精製し1:1のEtOAc/ヘキサンで溶出して黄褐色の油(2.57g, 収率49%)としてアミドを得た。



1-ベンジル-4-(2-ピリジル)-4-(N-フェニルプロピオンアミド) ピペリジン  
 修酸塩のCHN(%)分析

|     |             |            |           |
|-----|-------------|------------|-----------|
| 計算値 | C(%) 68.69, | H(%) 6.38, | N(%) 8.58 |
| 実測値 | 68.46,      | 6.35,      | 8.33      |

#### 実施例 5

実施例4のノル化合物(695mg, 2.25ミリモル)をアセトニトリル50 ml中に溶解した。この溶液を攪拌し、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.5g)及びフェニルエチルプロミド(600mg, 3.24モル)を添加した。反応を2日間加熱して還流させ、その後反応を冷却し、ろ過し減圧で濃縮させた。残渣をシリカゲル60(230~400メッシュ)でクロマトグラフィーにかけ1:1の酢酸エチル/ヘキサンで溶出して所望の生成物を凝固性の油(513mg, 収率55%)として得た。

1-(2-フェニルエチル)-4-(2-ピリジル)-4-(N-フェニルプロピオンアミド) ピペリジン

修酸塩(融点193~194℃)のCHN(%)分析

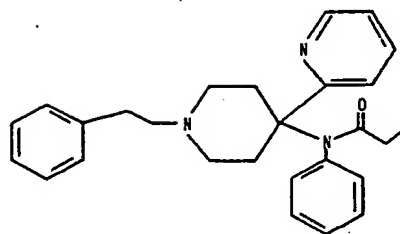
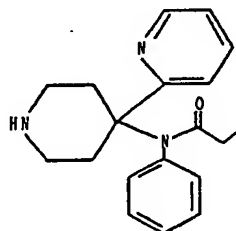
|     |             |            |           |
|-----|-------------|------------|-----------|
| 計算値 | C(%) 69.16, | H(%) 6.60, | N(%) 8.34 |
| 実測値 | 69.16,      | 6.84,      | 8.43      |

NMR: 8.70 (d, 1H), 8.00~6.90 (m, 13H), 3.20~1.55 (複雑, 14H), 1.85 (t, 3H)

NMR: 8.60 (d, 1H), 7.90~6.50 (m, 13H), 3.35 (s, 2H), 3.00~0.90 (複雑, 10H), 0.70 (t, 3H)

#### 実施例 4

実施例3のアミド(1.96g, ミリモル)をメタノール50 ml中に溶解し、活性炭担持20% Pd(OH)<sub>2</sub> 2gを添加した。溶液を加熱(40℃)しながら3.5 kg/cm<sup>2</sup> (50 psi)のH<sub>2</sub>でパール(Parr)水素発生器で四時間振とうした。ついで反応を冷却し、ろ過し減圧で濃縮してノル化合物を淡黄色の油(1.39g, 収率92%)として得た。



ED<sub>50</sub>値は、ドマー(Domer), フロイド(Floyd) R., Animal Experiments in Pharmacological Analysis, チャールズC. トーマス(Charles C. Thomas), スプリングフィールド(Springfield), 1971, 283頁に記載されたマウス・ホットプレート(mouse hot plate)痛覚消失試験(58℃)から得られた。下記の表1に示された化合物を、この操作により試験し、下記の表1に示された鎮痛活性をもつことがわかった。



| 化 合 物   | 融点 (°C)   | 軟痛活性<br>(ED <sub>50</sub> ) mg/kg体重 |
|---|-----------|-------------------------------------|
| 1. 1-(2-フェニルエチル)-4-(2-ピリ<br>ジル)-4-(N-フェニル-プロピオンアミド)<br>ビベリジニウムオキサレート  | 193~194   | 0.013                               |
| 2. 1-(2-フェニルエチル)-4-(2-ピリ<br>ジル)-4-(N-(2-フルオロフェニル)プロ<br>ピオンアミド) ビベリジニウムオキサレート  | 216       | 0.01                                |
| 3. 1-(2-(4-エチル-4,5-ジヒドロ-<br>5-オキソ-1H-テトラゾール-1-イル)エ<br>チル)-4-(2-ピリジル)-4-(N-フェ<br>ニルプロピオンアミド) ビベリジニウムオキサレ<br>ート         | 166~167   | 0.438                               |
| 4. 1-(2-(4-エチル-4,5-ジヒドロ-<br>5-オキソ-1H-テトラゾール-1-イル)エ<br>チル)-4-(2-ピリジル)-4-(N-(2-<br>フルオロフェニル)プロピオンアミド) ビベリ<br>ジニウムオキサレート | 180~181.5 | 0.115                               |
| 5. 1-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)エ<br>チル)-4-(2-ピリジル)-4-(N-(2-<br>フルオロフェニル)プロピオンアミド) ビベリ<br>ジニウムオキサレート                           | 180~182   | 0.059                               |
| 6. 1-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)エ<br>チル)-4-(2-ピリジル)-4-(N-フェ<br>ニルプロピオンアミド) ビベリジニウムオキサレ<br>ート                                   | 183~184   | 0.167                               |

本明細書に記載された態様は単に例示のためであり、当業者は本発明の精神及び範囲から逸脱せずに多くの変化及び変更をなし得ることが理解されよう。このような変化及び変更の全ては特許請求の範囲に記載された本発明の範囲内に含まれること意図される。

手続補正書(方式)

平成元年 2.22 日

特許庁長官 吉田文毅 殿

1. 事件の表示 昭和63年特許願第332753号

2. 発明の名称 4-6員複素環-4-(N-(フェニル)アミド)ビベリジン誘導体並びにこのような化合物を用いる製薬組成物及び方法

3. 補正をする者

事件との関係 出願人

名 称 ビーオーシー インコーポレーテッド

4. 代理人

住 所 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号  
電話(代)211-8741

氏 名 (5995) 弁理士 中 村 稔

5. 補正命令の日付 自 発

6. 補正の対象 明細書

7. 補正の内容 別紙のとおり

願書に最初に添付した明細書の浄書(内容に変更なし)

手続補正書

平成元年 2月22日

特許庁長官 吉田 文 毅 殿

1. 事件の表示 昭和63年特許願第332753号

2. 発明の名称 4-6員複素環-4-〔N-(フェニル)アミド〕ピペリジン誘導体並びにこのよ  
うな化合物を用いる製薬組成物及び方法

3. 補正をする者

事件との関係 出願人

名 称 ビーオーシー インコーポレーテッド

4. 代理人

住 所 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号  
電話 (代) 211-8741

氏 名 (5995) 弁理士 中 村 稔

5. 補正命令の日付 自 発

6. (本補正により特許請求の範囲に記載された  
請求項の数は合計「16」となりました。)

7. 補正の対象 明細書の特許請求の範囲の欄

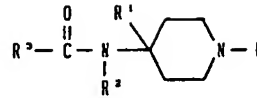
8. 補正の内容 別紙記載の通り

記載の化合物。

- (4) 1-(2-フェニルエチル)-4-(2-ビリジル)-4-[N-(2-フルオロフェニル)プロピオンアミド]ピペリジンまたはその塩を含む請求項2記載の化合物。
- (5) 1-[2-(4-エチル-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-テトラゾール-1-イル)エチル]-4-(2-ビリジル)-4-(N-フェニルプロピオンアミド)ピペリジンまたはその塩を含む請求項2記載の化合物。
- (6) 1-[2-(4-エチル-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-テトラゾール-1-イル)エチル]-4-(2-ビリジル)-4-[N-(2-フルオロフェニル)プロピオンアミド]ピペリジンまたはその塩を含む請求項2記載の化合物。
- (7) 1-[2-(1H-ピラゾール-1-イル)エチル]-4-(2-ビリジル)-4-[N-(2-フルオロフェニル)プロピオンアミド]ピペリジンまたはその塩を含む請求項2記載の

特許請求の範囲

(1) 式



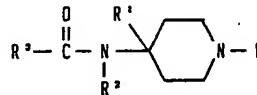
(式中、R'はビリジルであり、R<sup>2</sup>は置換もしくは無置換フェニルであり置換基はハロゲン原子であり、R<sup>2</sup>は低級アルキルであり、且つしはフェニル低級アルキル、ピラゾリル低級アルキル、または4-位で低級アルキルで置換されてもよい(4,5-ジヒドロ-5-オキシ-1H-テトラゾリル)低級アルキルである)の化合物、その光学活性異性体、及び/またはそれらの製薬的に許容し得る酸付加塩。

(2) R'が2-ビリジルである請求項1記載の化合物。

(3) 1-(2-フェニルエチル)-4-(2-ビリジル)-4-(N-フェニルプロピオンアミド)ピペリジンまたはその塩を含む請求項2

化合物。

- (8) 1-[2-(1H-ピラゾール-1-イル)エチル]-4-(2-ビリジル)-4-(N-フェニルプロピオンアミド)ピペリジンまたはその塩を含む請求項2記載の化合物。
- (9) 無毒性の製薬的に許容し得る担体及び式



(式中、R'はビリジルであり、R<sup>2</sup>は置換もしくは無置換フェニルであり置換基はハロゲン原子であり、R<sup>2</sup>は低級アルキルであり、且つしはフェニル低級アルキル、ピラゾリル低級アルキル、または4-位で低級アルキルで置換されてもよい(4,5-ジヒドロ-5-オキシ-1H-テトラゾリル)低級アルキルである)の化合物、その光学活性異性体、及び/またはそれらの製薬的に許容し得る酸付加塩の治療に有効な量を含むことを特徴とする、麻酔性、拮抗性、及び/または鎮痛性の組成物。

- 00 R' が 2-ピリジルである請求項 9 記載の組成物。
- 00 1-(2-フェニルエチル)-4-(2-ピリジル)-4-(N-フェニル-プロピオンアミド) ピペリジンまたはその塩を含む請求項 9 記載の組成物。
- 02 1-(2-フェニルエチル)-4-(2-ピリジル)-4-[N-(2-フルオロフェニル)プロピオンアミド] ピペリジンまたはその塩を含む請求項 9 記載の組成物。
- 03 1-[2-(4-エチル-4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-テトラゾール-1-イル)エチル]-4-(2-ピリジル)-4-(N-フェニルプロピオンアミド) ピペリジンまたはその塩を含む請求項 9 記載の組成物。
- 04 1-[2-(4-エチル-4, 5-ジヒドロ-5-オキソ-1H-テトラゾール-1-イル)エチル]-4-(2-ピリジル)-4-[N-(2-フルオロフェニル)プロピオンアミド] ピペリジンまたはその塩を含む請求項 9 記載の

組成物。

- 05 1-[2-(1H-ピラゾール-1-イル)エチル]-4-(2-ピリジル)-4-[N-(2-フルオロフェニル)プロピオンアミド] ピペリジンまたはその塩を含む請求項 9 記載の組成物。
- 06 1-[2-(1H-ピラゾール-1-イル)エチル]-4-(2-ピリジル)-4-(N-フェニル-プロピオンアミド) ピペリジンまたはその塩を含む請求項 9 記載の組成物。